

U. PORTO

FMUP FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2016/2017

Sara Adriana Vieira Teixeira Júlio
Efeitos Neuropsicológicos do
Consumo de Cannabis em
Adolescentes e Adultos
Jovens/Neuropsychological Effects
of the Use of Cannabis on
Adolescents and Young Adults

março, 2017

FMUP

Sara Adriana Vieira Teixeira Júlio
Efeitos Neuropsicológicos do Consumo
de Cannabis em Adolescentes e
Adultos Jovens/Neuropsychological
Effects of the Use of Cannabis on
Adolescents and Young Adults

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Psiquiatria e Saúde Mental

Tipologia: Monografia

Trabalho efetuado sob a Orientação de:
Doutora Maria Celeste de Sousa Silveira

Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:
Revista Portuguesa de Psiquiatria e Saúde Mental

março, 2017

FMUP

Eu, Sara Adriana Vieira Teixeira Júlio, abaixo assinado, nº mecanográfico 201106112, estudante do 6º ano do Ciclo de Estudos Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste projeto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 15/03/2017

Assinatura conforme cartão de identificação:

Sara Adriana Vieira Teixeira Júlio

Projecto de Opção do 6º ano – DECLARAÇÃO DE REPRODUÇÃO

NOME

Sara Adriana Vieira Teixeira Júlio

NÚMERO DE ESTUDANTE

E-MAIL

201106112

mimed11158@med.up.pt

DESIGNAÇÃO DA ÁREA DO PROJECTO

Psiquiatria e Saúde Mental

TÍTULO DISSERTAÇÃO/MONOGRAFIA (riscar o que não interessa)

Efeitos Neuropsicológicos do Consumo de Cannabis em Adolescentes e Adultos Jovens

ORIENTADOR

Doutora Maria Celeste de Sousa Silveira

COORDINADOR (se aplicável)

ASSINALE APENAS UMA DAS OPÇÕES:

É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO INTEGRAL DESTES TRABALHOS APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.	<input checked="" type="checkbox"/>
É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO PARCIAL DESTES TRABALHOS (INDICAR, CASO TAL SEJA NECESSÁRIO, Nº MÁXIMO DE PÁGINAS, ILUSTRAÇÕES, GRÁFICOS, ETC.) APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.	<input type="checkbox"/>
DE ACORDO COM A LEGISLAÇÃO EM VIGOR, (INDICAR, CASO TAL SEJA NECESSÁRIO, Nº MÁXIMO DE PÁGINAS, ILUSTRAÇÕES, GRÁFICOS, ETC.) NÃO É PERMITIDA A REPRODUÇÃO DE QUALQUER PARTE DESTES TRABALHOS.	<input type="checkbox"/>

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 15/03/2017

Assinatura conforme cartão de identificação:

Sara Adriana Vieira Teixeira Júlio

**Efeitos Neuropsicológicos do Consumo de Cannabis em Adolescentes e Adultos
Jovens**

Neuropsychological Effects of the Use of Cannabis on Adolescents and Young Adults

Sara Adriana Vieira Teixeira Júlio¹

1 Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

Sara Adriana Vieira Teixeira Júlio

Serviço de Psiquiatria e Saúde Mental – Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Alameda Prof. Hernâni Monteiro, 4200-319 Porto-Portugal

E-mail: mimed11158@med.up.pt

914212564

Declaro a inexistência de quaisquer conflitos de interesse (verba de pesquisa, honorários de palestrante, participação acionária, conselho consultivo, apoio à educação médica ou outro).

Resumo

Introdução: A prevalência do consumo de cannabis está a aumentar em todo o mundo, acompanhada de uma diminuição na idade da primeira utilização. Esta é a droga ilícita mais acessível aos adolescentes e adultos jovens.

Objetivo: Esta monografia procura compreender os efeitos neuropsicológicos associados ao consumo de cannabis nos adolescentes e adultos jovens.

Métodos: Efetuou-se uma pesquisa nas bases bibliográficas eletrónicas PubMed e SCOPUS, através das palavras-chave abaixo referidas.

Resultados: O sistema endocanabinóide tem um papel de extrema importância nos processos de neurodesenvolvimento, que ocorrem predominantemente durante a adolescência e a idade jovem adulta. Isto faz com que os consumidores de cannabis destas faixas etárias estejam predispostos a alterações na sua sinalização e, consequentemente, a alterações cognitivas. A faixa etária de maior vulnerabilidade para este consumo é entre os 15 e os 20 anos de idade, o que coincide com o diagnóstico de determinadas doenças psicóticas. Os défices cognitivos podem permanecer com maior frequência caso o uso de canabinóides se tenha iniciado antes dos 15 anos de idade. As consequências provocadas pelo uso de cannabis variam consoante determinados fatores de consumo, tais como a duração, frequência, dose e idade de início deste e verifica-se, também, uma possível predisposição genética individual para esses défices.

Conclusões: O consumo de cannabis está associado a diversos efeitos neuropsicológicos em adolescentes e adultos jovens. O consumo precoce potencia a dependência posterior e um desenvolvimento anormal da cognição e função cerebral. É urgente a adoção de medidas de prevenção desta prática nestas faixas etárias, especialmente vulneráveis.

Palavras-chave: cannabis; adolescência; jovens; adolescente; avaliação cognitiva; funções cognitivas; neurodesenvolvimento.

Abstract

Background: The prevalence of cannabis use is increasing worldwide, accompanied by a decrease in the age of first use. This is the illicit drug most accessible to adolescents and young adults.

Objective: This monograph seeks to understand the neuropsychological effects associated with cannabis use in adolescents and young adults.

Methods: A search was made in the electronic bibliographic bases PubMed and SCOPUS, through the keywords mentioned below.

Results: The endocannabinoid system plays an extremely important role in neurodevelopmental processes, which occur predominantly during adolescence and young adulthood. This causes cannabis users of these age groups to be predisposed to changes in their signaling and consequently to cognitive changes. The age group most vulnerable to this consumption is between 15 and 20 years of age, which coincides with the diagnosis of certain psychotic diseases. Cognitive deficits may persist more frequently if cannabinoid use has started before the age of 15 years old. The consequences of using cannabis vary according to certain factors of consumption, such as the duration, frequency, dose and age of onset, and there is also a possible individual genetic predisposition for these deficits.

Conclusions: Cannabis use is associated with several neuropsychological effects in adolescents and young adults. Early consumption potentiates subsequent dependence and an abnormal development of cognition and brain function. It is urgent to adopt measures to prevent this practice in these especially vulnerable age groups.

Keywords: cannabis; adolescence; young people; teenager; evaluation cognitive; cognitive functions; neurodevelopment.

Índice

Resumo.....	2
<i>Abstract</i>	3
Introdução.....	5
Métodos.....	6
Revisão da literatura.....	6
Dependência de substâncias e definição do seu modo de atuação.....	6
Sistema endocanabinóide.....	7
Cannabis e sintomas provocados pelo seu consumo.....	7
Efeitos neuropsicológicos do consumo de cannabis em adolescentes e adultos jovens.....	9
Vulnerabilidade genética para efeitos neuropsicológicos do consumo de cannabis em adolescentes e adultos jovens.....	12
Efeitos na morfologia e conectividade cerebrais do consumo de cannabis em adolescentes e adultos jovens.....	14
Idade de início do consumo de cannabis de maior suscetibilidade para os efeitos supramencionados e explicações encontradas.....	16
Conclusão.....	17
Agradecimentos.....	19
Bibliografia.....	20
Anexos.....	29

1. Introdução

A cannabis é obtida através da planta *Cannabis sativa*, que tem, como principal substância psicoactiva o tetrahidrocannabinol (THC) e, como principal substância química, o canabidiol (CBD). Este último atua em recetores endocanabinóides, gerando, desta forma, dependência.^(1,2,3)

Os estudos relacionados com o consumo de canabinóides em adolescentes e adultos jovens têm aumentado. Isto deve-se, provavelmente, ao fato do consumo desta substância estar a aumentar nos últimos anos em todo o mundo. Há um maior número de pessoas a utilizar a mesma, o seu uso inicial ocorre mais cedo e a concentração de THC na planta *Cannabis sativa* aumentou.^(4,5)

Os autores têm investigado os efeitos neuropsicológicos relacionados com este consumo visto ser a droga ilegal mais consumida mundialmente. Em 2014, 183 milhões de indivíduos usaram cannabis em todo o Mundo. Em 2013, em Portugal, entre 2,51 a 5% da população entre os 15 e os 64 anos consumiu esta substância.⁽⁵⁾

Além de observarem que o consumo de cannabis tem aumentado entre os adolescentes e adultos jovens, os estudos abordam as consequências causadas ao longo do tempo devido a esta tendência.

Há evidências de que o consumo prolongado desta substância causa prejuízos relacionados com a estruturação e integração de conhecimentos complexos, que dependem das inúmeras vertentes das funções cognitivas. As consequências neuropsicológicas mais relevantes presentes em consumidores crónicos de cannabis são défices em tarefas psicomotoras, na capacidade de atenção e na memória de curto prazo.^(1,6,7,8,9,10,11,12,13,14)

Apesar de todos estes fatos, nem todos os consumidores desenvolvem patologia provocada pelo consumo de canabinóides. Na realidade apenas uma pequena percentagem revela estes efeitos cognitivos após o seu uso, o que sugere alguma suscetibilidade individual para estes prejuízos.^(3,15,16)

As faixas etárias referidas anteriormente são períodos de maior vulnerabilidade para este consumo (principalmente entre os 15 e os 20 anos de idade, o que coincide com o diagnóstico de determinadas doenças psicóticas)^(4,10,15,17,18,19,20) e são vários os fatores que podem propiciar o seu início e a sua manutenção: o desejo de experimentar a substância, o

consumo pelos pares, o uso de outras drogas, a falta de apoio familiar e a ansiedade social, entre outros...^(21,22)

Diante de todos estes factores, torna-se urgente estudar os efeitos neuropsicológicos do consumo de cannabis devido ao aumento do seu uso nestas faixas etárias e às consequências que este pode causar.

2. Métodos

O objetivo desta monografia foi rever a literatura existente, procurando compreender os efeitos neuropsicológicos associados ao consumo de cannabis nos adolescentes e adultos jovens.

Foi efetuada uma pesquisa nas bases bibliográficas eletrónicas PubMed e SCOPUS, através das palavras-chave “cannabis”, “*adolescence*”, “*young people*”, “*teenager*”, “*evaluation cognitive*”, “*cognitive functions*” e “*neurodevelopment*”.

Foram utilizados, como critérios de inclusão de artigos: aqueles publicados de 1 de Janeiro de 2007 a 31 de Setembro de 2016; redigidos em inglês, francês ou português; todos os que forneciam dados importantes e/ou apropriados para uma melhor compreensão do tema em estudo.

Foram tidos em conta, como critérios de exclusão de artigos: aqueles em que o *abstract* não estava disponível; impossibilidade de aceder ao artigo completo; aqueles cujos resultados forneciam dados irrelevantes e/ou menos apropriados ao tema em estudo.

Foram consultados alguns artigos com data de publicação anterior a 1 de Janeiro de 2007 e foram lidos alguns artigos de revisão e suas listas de referência como forma de enriquecimento da informação e da visão pessoal.

3. Revisão da literatura

3.1 Dependência de substâncias e definição do seu modo de atuação

A dependência de certas substâncias pode ser compreendida pela tendência do ser humano em repetir comportamentos que lhe oferecem uma sensação positiva. As drogas geram um mecanismo de recompensa por atuarem em zonas cerebrais ligadas às emoções positivas e do prazer.

Existem substâncias depressoras ou estimulantes cerebrais e alucinogénias. Deste último grupo faz parte a cannabis e estas drogas modificam o normal funcionamento cerebral sem deprimir ou estimular as suas funções. As substâncias alucinogénias alteram as percepções dos órgãos dos sentidos, a concentração, o raciocínio e a consciência, provocando experiências alucinatórias.⁽²³⁾

3.2 Sistema endocanabinóide

O sistema endocanabinóide tem um papel de extrema importância nos processos de neurodesenvolvimento (proliferação, migração, maturação e diferenciação celular), interferindo, assim, na organização cerebral.^(15,18,20,24,25,26,27,28,29) Os endocanabinóides são produzidos em neurónios pós-sinápticos e, por sinalização retrógrada, ligam-se aos RCB1 (recetores canabinóides CB1), inibindo a libertação de diversos neurotransmissores.^(1,18,26,29,30,31)

O RCB1 é o recetor acoplado à proteína G responsável por grande parte da sinalização endocanabinóide cerebral (através da hiperpolarização celular conduz a um efeito inibitório).^(1,15) Encontra-se, em grande quantidade, no sistema nervoso central, nomeadamente nos gânglios da base, no hipocampo, no córtex, no estriado, nas amígdalas, no cerebelo, no hipotálamo, na substância cinzenta periaquedutal do mesencéfalo e nas regiões terminais dos neurónios.^(15,16,17,18,19,20,26,31,32,33,34)

Este sistema modula o processamento da memória, as respostas emocionais e alguns comportamentos aditivos.^(17,22) As áreas responsáveis pela cognição, memória e controlo motor são ricas nestes recetores (sistema límbico, gânglios da base e cerebelo).^(17,35)

A adolescência e a idade jovem adulta são períodos de maturação do sistema endocanabinóide e as alterações na sinalização deste podem predispor a alterações cognitivas.^(15,20,25,28,29,35,36) A sua estimulação pelo THC pode levar a modificações de longo prazo na maturação cerebral, que podem afetar os processos e comportamentos do cérebro adulto.^(15,25,28,29,35)

3.3 Cannabis e sintomas provocados pelo seu consumo

A cannabis é obtida através da planta *Cannabis sativa*, que tem, como principal substância psicoactiva o THC e, como principal substância química, o CBD.^(1,2,3,37)

A cannabis pode despoletar episódios de mania, de hipomania e de doença bipolar e sintomas positivos e negativos dentro da classe da esquizofrenia.^(1,3)

Esta substância provoca prazer através de vários fatores: sensação de relaxamento, intensificação dos mecanismos sensoriais, euforia, analgesia, aumento da capacidade de entretenimento e aumento de prazer sexual. Pode, também, provocar o desprazer por despoletar o pânico, a ansiedade e a paranóia, por diminuir a concentração, a memória e a capacidade motora, por provocar sonolência e alterações de humor e por aumentar a impulsividade e o risco de sintomas psicóticos.^(2,3,15,26,30,32)

O consumo de canabinóides tem sido associado à instalação de sintomas positivos e negativos típicos da esquizofrenia. No primeiro grupo destacam-se a paranóia, o pânico, a distorção da realidade, as alucinações visuais e/ou auditivas, a fuga de ideias, os delírios persecutório e/ou de grandiosidade, a desorganização do raciocínio e a pressão deste, as ideias de referência, a agitação psicomotora, as ideias de referência e as alterações marcadas de humor. No segundo grupo enfatizam-se a falta de espontaneidade, a lentificação psicomotora, o isolamento social e o embotamento afetivo.^(2,3,15,38)

Nas doses consumidas mais frequentemente, a cannabis provoca euforia e altera o nível de consciência sem provocar alucinações. Estes sintomas ocorrem de forma aguda e são reversíveis mas consumidores frequentes podem desenvolver alterações na memória recente e na capacidade de desempenhar tarefas de várias fases.^(1,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,25, 38,39)

A instalação dos sintomas é gradual conforme a dose: para doses menores surgem alterações visuais e auditivas e a distorção temporal e para doses mais elevadas surgem a ansiedade, as alucinações, a distorção do real, a ansiedade, a despersonalização, as ilusões e a perda da capacidade de fazer associações.^(1,2,3,15,17,20,25,26,38,39,40)

O consumo crónico da cannabis origina défices de aprendizagem, de memória e de concentração e diminui a motivação (síndrome amotivacional), afetando a vida escolar e social do adolescente ou adulto jovem. A síndrome amotivacional caracteriza-se pela passividade, conformismo, apatia, isolamento social, introversão, falta de ambições pessoais, de emoções e do interesse pelas coisas, indiferença face aos acontecimentos e diminuição das funções cognitivas (atenção, memória...). Tudo isto pode levar a um aumento da probabilidade de isolamento social, depressão e tentativas de suicídio nestes doentes.^(3,25)

3.4 Efeitos neuropsicológicos do consumo de cannabis em adolescentes e adultos jovens

Alguns estudos sugerem que o risco de psicose é 40% superior em consumidores de cannabis (após controlar possíveis confundidores) e que aquela pode iniciar-se 2,7 anos mais cedo em indivíduos com história de consumo.^(1,3,26,29,41,42)

Verifica-se, também, uma relação dose-efeito entre a utilização desta substância e a tendência para perturbações do grupo da esquizofrenia.^(1,2,3,15,17,20,26,38,39,40) A disfunção cognitiva varia consoante a dose, duração, frequência e idade de início do uso.^(1,3,4,26,41,43,44) Estima-se que sejam necessários desde 1 a 3 ou 24 meses (varia entre estudos) de abstinência para que se verifique uma recuperação total dos efeitos.^(3,15,38) Estudos futuros devem esclarecer de forma mais clara por quanto tempo os défices perduram após abstinência e até que ponto é possível recuperar as funções cognitivas.

Em indivíduos previamente saudáveis, o consumo de cannabis por parte dos adolescentes e adultos jovens tem sido associado, em seres humanos, a uma maior dificuldade de aprendizagem de erros. O mecanismo de *feedback* negativo não é corretamente aprendido por estes indivíduos.⁽⁴⁵⁾

Verificou-se que consumidores de frequência baixa (menos de uma vez por mês) a moderada (pelo menos uma vez por mês) de canabinóides apresentaram défices de atenção, de aprendizagem e de desempenho académico que foram eliminados após um ano de abstinência sustentada.⁽⁶⁾

Após períodos curtos de consumo, os indivíduos apresentaram dificuldades de aprendizagem devido a défices na memória de curto prazo e dificuldades de atenção (registados por maior número de distrações, apresentando dificuldades em se abstrair do ambiente externo à ação e em focarem nesta os seus sentidos, verificação de falhas nas tarefas de memória e diminuição das conexões).^{1,4,6,7,8,9,10,11,12,13,14,25,39,40,46,47,48,49,50)}

No consumo agudo de cannabis desencadeia-se um quadro, semelhante a um estado psicótico, transitório de despersonalização, paranóia, alucinações, ansiedade, confusão e embotamento afetivo, que pode desencadear uma síndrome de privação desta substância.⁽³¹⁾ Contudo, após o uso crónico, este quadro revela-se mais subtil mas sustentado, insinuando um fenómeno de tolerância.^(1,15,18,32,41,51)

Alguns estudos revelaram que consumidores ocasionais apresentam prejuízo da função psicomotora, sugerindo alguma tolerância ao comprometimento desta perante o uso frequente de cannabis. Estes fatores revelam, também, um risco associado à condução de veículos por parte dos consumidores.^(7,52)

O consumo de canabinóides por parte de adolescentes e adultos jovens aumenta o risco de psicose, amnésia e analgesia, atenua o funcionamento cognitivo, afeta a capacidade de tomar decisões, a memória de curto prazo (há evidências de que esta apresente melhorias após duas semanas de abstinência⁽¹¹⁾), a memória prospectiva e a memória episódica e aumenta a impulsividade.^(1,4,6,7,8,9,10,11,12,13,14,25,39,40,46,47,48,49,50,53) Verificou-se ainda um estabelecimento de alexitimia e de supergeneralização à medida que o grau de dependência aumentou. O papel desta última é discutido como uma evitação funcional estabelecida na tentativa de proteger os indivíduos do ressurgimento das emoções.⁽⁴⁷⁾

Faz-se ainda referência ao comprometimento da estimativa do tempo, do processamento visuoespacial e do controlo oculomotor.^(49,54) Aquando da exposição a altas doses de THC, verifica-se uma diminuição da precisão na execução de tarefas e um aumento do tempo de reação.^(12,50)

Os estudos experimentais em animais têm obtido conclusões semelhantes às descritas anteriormente: ao modelar a fase adolescente, há relatos de prejuízo, a longo prazo, na aprendizagem e memória e de transtornos de ansiedade, isolamento social e depressão.^(8,46,55) A aprendizagem reversa baseada na recompensa e no castigo também se encontrava afetada nestes modelos.^(8,45,55)

Há evidências, ainda que os estudos que abordam esta temática sejam reduzidos, de que os efeitos do consumo de canabinóides sejam diferentes em ambos os géneros. Os homens serão mais prejudicados ao nível do hipocampo enquanto as mulheres sofrerão alterações mais profundas ao nível do córtex pré-frontal (CPF). É sugerido que os indivíduos do sexo feminino apresentem uma memória episódica mais pobre e que os indivíduos do sexo masculino exibam mais défices nas suas capacidades de atenção e de tomar decisões.^(56,57,58) Num estudo experimental, foi possível verificar que o modelo animal masculino apresentou menos défices de memória e mais comportamentos psicóticos nos testes comportamentais enquanto o modelo feminino exibiu alterações no desempenho cognitivo e na reatividade emocional.⁽⁵⁹⁾ Perante isto é importante estudar separadamente o impacto do consumo de cannabis para ambos os géneros.

Em indivíduos esquizofrênicos, os efeitos do consumo de cannabis nestas faixas etárias são menos claros. Este tem sido associado, em seres humanos, a pior prognóstico, com agravamento de todos os tipos de sintomas (positivos, negativos, cognitivos e extrapiramidais), pior adesão à terapêutica, maior número de recidivas e de internamentos com necessidade de aumento das dosagens medicamentosas e maior taxa de suicídio.^(2,3,15,16,26,31,38,41,60) Contudo, alguns estudos verificaram que o consumo de cannabis está associado a um melhor funcionamento cognitivo e social nestes doentes.^(60,61,62,63,64,65,66,67)

Estas diferenças verificadas entre pacientes esquizofrênicos, consumidores ou não consumidores de cannabis, poderiam ser explicadas por diferentes funcionamentos neurocognitivos pré-mórbidos. Contudo, os estudos tidos em conta para retirar as conclusões supramencionadas valorizaram esse fato. Será, também, importante que estudos futuros tenham este fator em consideração. Outras teorias associam um efeito neuroprotetor a esta substância devido à ativação da via P13K/Akt/GSK3^(1,41). Podemos também considerar que, para ter acesso aos canabinóides e iniciar o seu consumo, os pacientes terão alguma vida social ativa (associada a um melhor funcionamento cognitivo global). Alguns autores defendem ainda que a cannabis pode diminuir as concentrações sanguíneas dos antipsicóticos (diminuindo os efeitos colaterais negativos provocados por estes e agravando os sintomas positivos) ou controlar os sintomas negativos, a depressão e a ansiedade.^(15,20,26,31,37,38,41,42,60) É ainda sugerido que o melhor desempenho cognitivo verificado, em alguns estudos, em pacientes esquizofrênicos consumidores desta substância se possa dever a diferenças pré-existentes no sistema endocanabinóide entre estes doentes.⁽⁶⁴⁾

Os estudos apresentaram resultados contraditórios em relação aos efeitos neuropsicológicos do consumo de canabinóides nos adolescentes e adultos jovens esquizofrênicos sendo, por isso, importante desenvolver estudos longitudinais que respondam a estas questões.

O THC é um agonista parcial dos RCB1, que estão presentes, principalmente: no hipocampo, no cerebelo, nos gânglios da base e no neocórtex^(15,17,41) e são responsáveis por grande parte dos seus efeitos cognitivos e motores; nos nervos periféricos, na medula espinal e na substância cinzenta e são responsáveis pela analgesia; e no estriado ventral (núcleo accumbens e putamen) que são responsáveis pelos sintomas psicóticos.^(7,15,17,31,41)

O uso a longo prazo de canabinóides proporciona uma dessensibilização dos RCB1, o que explica o mecanismo de tolerância referido anteriormente para alguns sintomas.^(1,15,18,32,41,51)

O aumento da libertação de dopamina no núcleo accumbens e no putamen pode estar na origem dos delírios e alucinações. A disponibilidade de dopamina pode estar relacionada com a gravidade dos sintomas psicóticos. A estimulação desta via pode estar relacionada com as alterações observadas na memória de trabalho.^(2,15,18,26,31,51) O aumento deste neurotransmissor é comprovado pela presença do seu metabolito (ácido homovanílico) no sangue e na urina.⁽³⁷⁾

No hipocampo e neocórtex, existem neurónios GABAérgicos (inibitórios) associados a RCB1, que regulam a atividade das células piramidais. A ativação deste recetor diminui a libertação de GABA, desinibindo estas células e levando à instalação de sintomas psicóticos e a alterações de memória e de funções associativas.^(1,15,26,55)

Alguns autores defendem que o consumo crónico de THC leva a uma diminuição da dopamina no córtex pré-frontal (CPF). A supressão das vias inibitórias exercidas pela dopamina e pelo GABA originam um funcionamento inespecífico do CPF.^(1,15,20,32)

Há ainda evidências que indicam que existam RCB1 associados a neurónios glutamatérgicos, reduzindo a quantidade disponível de glutamato (importante para a maturação sinática durante o neurodesenvolvimento) em diversas zonas corticais (CPF, estriado, hipocampo, cerebelo, amígdala, área tegmental ventral, núcleo accumbens e substância negra pars reticulata). A menor atividade dos recetores NMDA está, também, relacionada com uma menor atividade dos neurónios GABAérgicos e favorecem o aparecimento de psicoses e de alterações de aprendizagem e memória.^(1,15,26,32,55,68)

Alguns estudos apontam as alterações no hipocampo como responsáveis pelos efeitos amnésicos da cannabis.^(1,26)

3.5 Vulnerabilidade genética para efeitos neuropsicológicos do consumo de cannabis em adolescentes e adultos jovens

Parece existir um maior risco para desenvolver efeitos após o consumo de cannabis em indivíduos com uma maior suscetibilidade de base. Pensa-se que haja uma associação entre

determinado código genético e uma maior vulnerabilidade para desenvolver eventos cognitivos e psicóticos em consumidores crônicos de canabinóides destas faixas etárias.⁽³⁸⁾

A prevalência das alterações supra-referidas é muito reduzida em comparação com o número de consumidores e isso pode dever-se a fatores de consumo, tais como a duração, frequência, dose e idade de início deste ^(1,3,4,26,41,43,44) e, também, a uma possível predisposição genética individual para aqueles efeitos.⁽³⁸⁾

A COMT (catecol-O-metiltransferase) é uma enzima envolvida no processo de decomposição da dopamina a nível do CPF. O seu gene (22q11) pode sofrer polimorfismos que alteram a sua atividade enzimática: o alelo Val aumenta-a enquanto o alelo Met diminui-a. Isto faz com que portadores do primeiro alelo tenham uma menor quantidade de dopamina disponível no CPF (alterando as capacidades de concentração e memória e a função motora) e uma maior abundância da mesma no sistema mesolímbico (aumentando o risco de alucinações e delírios). Estes indivíduos parecem ter uma maior predisposição para sintomas psicóticos (e para o seu início mais precoce) aquando do consumo de cannabis.^(3,15,16,17,18,26,31,34,41,69,70,71,72,73)

O gene da Neuregulina 1 regula vias de sinalização química e a sua deleção heterozigótica parece aumentar a vulnerabilidade para as alterações de comportamento promovidas pelo THC.^(3,15,18,30,74)

Um polimorfismo do gene AKT1 pode estar associado à predisposição para os efeitos psicomiméticos dos canabinóides e a um maior risco de perturbação psicótica após o seu consumo por adolescentes e adultos jovens. Estes resultados mantiveram-se após 12 meses de abstinência controlada.^(17,69,75)

Também a variação genética 5-HTTLPR do gene SLC6A4 tem sido associada a um maior impacto cognitivo em consumidores das faixas etárias supra-referidas.⁽⁷³⁾

Estudos experimentais têm, também, obtido uma associação positiva entre os polimorfismos val158met do gene COMT e 5-HTTLPR do gene SLC6A4 e uma maior vulnerabilidade para os efeitos do consumo de cannabis em modelos adolescentes e adultos jovens.⁽⁷³⁾

Contudo, não foi demonstrado que os indivíduos mais vulneráveis geneticamente para os efeitos neuropsicológicos desta substância tenham uma maior tendência para o seu consumo nem que este exerça qualquer papel na suscetibilidade individual.^(15,70)

Perante tudo isto, pode concluir-se que a variação genética será um modificador de risco potencial para os efeitos neuropsicológicos do consumo de cannabis nos adolescentes e adultos jovens e será importante que estudos futuros incidam nesta área de forma a aumentar o conhecimento da mesma e poder adequar um estudo individual e/ou familiar perante cada caso.

3.6 Efeitos na morfologia e conectividade cerebrais do consumo de cannabis em adolescentes e adultos jovens

Em indivíduos saudáveis consumidores crónicos de cannabis, estudos apontam para uma diminuição dos volumes do hipocampo e da amígdala associada à presença de sintomas subclínicos positivos. Em estudos recentes, concluiu-se que foram afectadas especificamente as estruturas do lobo temporal mediano.^(42,76)

Podem destacar-se, como alterações observadas em adolescentes e adultos jovens consumidores: a diminuição da espessura do córtex fusiforme direito e do volume talâmico, associada a um aumento de impulsividade; a redução dos volumes parietal mediano e orbito-frontal; a menor substância branca existente nos tratos fronto-occipital inferior e longitudinal inferior esquerdos, com alterações nos fluxos visual e audiovisual; a diminuição da girificação no CPF e pólos frontais; a redução de volume de ambos os hipocampos, que se mantém após 6 meses de abstinência do consumo pesado controlada; e o comprometimento estrutural das fibras do corpo caloso (aquando do uso marcado).^(42,76,77,78,79,80,81)

Verifica-se uma atrofia cerebral aquando do consumo pesado de cannabis. Há diminuição de substância branca nos lobos frontal e parietal e aumento desta no hipocampo. Há evidências de que a integridade daquela seja afetada, também, no córtex cingulado anterior. A substância cinzenta encontra-se aumentada no tálamo e parte anterior do cerebelo e diminuída no hipocampo e córtices cingulados anterior e posterior.^(2,3,17,18,20,24,26,34,41,42,76,82,83)

Alguns estudos obtiveram resultados estruturais distintos para diferentes doses de uso de cannabis, o que sugere que as alterações provocadas por este podem variar consoante as

caraterísticas do consumo.^(83,84,85) Além disso, um estudo concluiu que indivíduos do género feminino apresentaram um maior volume do CPF e um funcionamento neurocognitivo inferior quando comparados com indivíduos do sexo oposto.⁽⁵⁸⁾

Ao nível da atividade cerebral, também se encontram modificações, destacando-se a sua diminuição no córtex cingulado anterior e hipocampo esquerdos (associada a uma menor aprendizagem de erros e do mecanismo de *feedback* negativo)⁽⁸⁶⁾ e o seu aumento no hemisfério direito (sugerindo um mecanismo compensatório dos défices existentes).^(36,76,84,87,88,89) As associações implícitas subjacentes ao hábito são mediadas por circuitos neuronais dependentes do estriado (a sua atividade encontra-se aumentada em consumidores, ao mesmo tempo que o córtex frontal inferior direito se revela hipoativo). Esta actividade cerebral alterada, normalmente, normaliza após abstinência sustentada.⁽⁴⁰⁾

Em consumidores de canabinóides, verificam-se diferentes padrões de ativação neuronal aquando da execução de diversas tarefas cognitivas. Isto sugere que os défices provocados por este consumo propiciam o recrutamento de áreas cerebrais adicionais, podendo encontrar-se, em alguns estudos, uma atividade aumentada dos córtices pré-frontal e cingulado anterior, da ínsula e do cerebelo, possivelmente, devido a este fato.^(31,85,89,90)

O fluxo sanguíneo, aquando da intoxicação aguda, encontra-se aumentado nos córtices frontal direito e cingulado anterior (o que pode explicar a despersonalização em consumidores), no lobo temporal, na ínsula e no cerebelo.^(2,20,26,31,41,90) O consumo de longo prazo leva a uma diminuição do fluxo sanguíneo cerebral, que não se verifica após 4 semanas de abstinência controlada.^(17,26,31,91)

Em pacientes esquizofrénicos consumidores de canabinóides, verificou-se uma maior diminuição do volume da substância cinzenta quando comparados com não consumidores. Estas alterações na morfologia cerebral podem dever-se à instalação da esquizofrenia e já se encontrarem presentes nestes pacientes e o consumo de cannabis origina perdas de volume adicionais (principalmente no tálamo, hipocampo e CPF), que levam à transição de um quadro de alto risco para um quadro patológico em consumidores geneticamente vulneráveis.⁽⁴²⁾

Relativamente à dominância hemisférica, há evidências de que o consumo de cannabis nos adolescentes e adultos jovens esquizofrénicos equilibre estas diferenças.^(31,76,87,88)

O estudo das alterações na morfologia e conectividade cerebrais, em adolescentes e adultos jovens, provocadas pelos canabinóides é importante para uma melhor compreensão dos efeitos cognitivos causados por esta substância. Estes assuntos devem ser tidos em conta em investigações futuras.

3.7 Idade de início do consumo de cannabis de maior suscetibilidade para os efeitos supramencionados e explicações encontradas

Determinadas características do consumo de cannabis, tais como a duração, frequência, dose e idade de início são importantes para compreender a magnitude dos efeitos provocados por este.^(1,3,4,26,41,43,44) Esta última parece ser fundamental para potenciar as consequências provocadas por aquela substância.^(60,92)

A faixa etária referida como o período de maior vulnerabilidade para este consumo é entre os 15 e os 20 anos de idade, o que coincide com o diagnóstico de determinadas doenças psicóticas e com a época em que a maioria dos indivíduos inicia o seu consumo.^(4,10,15,17,18,19,20,60,92)

O sistema endocanabinóide tem um papel de extrema importância nos processos de neurodesenvolvimento (que ocorrem até, aproximadamente, aos 25 anos), tais como a proliferação, migração, maturação e diferenciação celular.^(15,18,20,24,25,26,27,28,29) A adolescência e a idade jovem adulta são períodos de maturação do sistema endocanabinóide e as alterações na sinalização deste podem predispor a alterações cognitivas.^(15,20,25,28,29,35,36) A sua estimulação pelo THC pode levar a modificações de longo prazo na maturação cerebral, que podem afetar os processos e comportamentos do cérebro adulto, induzindo o aparecimento de sintomas ou perturbações psicóticas (tais como a esquizofrenia).^(15,25,28,29,35)

O consumo de cannabis nos adolescentes e adultos jovens afeta as redes neuronais e o sistema nervoso em desenvolvimento (principalmente o CPF), propicia um aparecimento de sintomas psicóticos em idades mais jovens (tanto mais jovem quanto mais precoce for o início do consumo)^(15,17,18,20,26,30,34,46,93,94,95) e parece exercer um maior efeito negativo em indivíduos do género feminino.^(15,17,20,31,38,41,60,92)

Verifica-se a existência de um efeito cumulativo de dose, ou seja, consumos mais precoces e mais intensos estão associados ao aparecimento de sintomas ou perturbações psicóticas mais cedo do que o que seria habitual.^(15,17,18,20,26,30,34,46,81,93,94,95)

Há evidências de que os défices cognitivos podem permanecer com maior frequência caso o uso de canabinóides se tenha iniciado antes dos 15 anos de idade ^(1,10,15,17,20,41) e que os indivíduos que o iniciam mais precocemente têm uma maior tendência para se tornarem dependentes desta substância no futuro.^(46,60)

A Cannabis pode afetar as funções cognitivas, causando patologia (do domínio das psicoses), especialmente em indivíduos com predisposição genética para estas doenças (como a esquizofrenia) e que iniciaram o seu consumo precocemente.⁽⁸⁰⁾

4. Conclusão

Os estudos relacionados com o consumo de canabinóides em adolescentes e adultos jovens têm aumentado. Isto deve-se, provavelmente, ao fato da prevalência do consumo desta substância estar a aumentar em todo o mundo, de se verificar uma diminuição na idade da primeira utilização e de a concentração de THC na planta *Cannabis Sativa* ser, hoje, maior.

O sistema endocanabinóide tem um papel de extrema importância nos processos de neurodesenvolvimento, que ocorrem predominantemente durante a adolescência e a idade jovem adulta. Isto faz com que os consumidores de cannabis destas faixas etárias estejam predispostos a alterações na sua sinalização e, conseqüentemente, a alterações cognitivas. A estimulação do sistema endocanabinóide pelo THC pode levar a modificações crónicas na maturação cerebral, que podem afetar os processos e comportamentos do cérebro adulto. A faixa etária referida como o período de maior vulnerabilidade para este consumo é entre os 15 e os 20 anos de idade, o que coincide com o diagnóstico de determinadas doenças psicóticas. Os défices cognitivos podem permanecer com maior frequência caso o uso de canabinóides se tenha iniciado antes dos 15 anos de idade. Verifica-se a existência de um efeito cumulativo de dose, ou seja, consumos mais precoces e mais intensos estão associados ao aparecimento de sintomas ou perturbações psicóticas mais cedo do que o que seria habitual. Este tem sido associado à instalação de sintomas cognitivos e de sintomas positivos e negativos típicos da esquizofrenia.

As conseqüências provocadas pelo uso de cannabis variam consoante determinados fatores de consumo, tais como a duração, frequência, dose e idade de início deste, e verifica-se, também, uma possível predisposição genética individual para esses défices. Parece existir um maior risco para desenvolver efeitos em consumidores com uma maior suscetibilidade genética. Pensa-se que haja uma associação entre determinado código genético e uma

maior vulnerabilidade para desenvolver eventos cognitivos e psicóticos em consumidores crônicos de canabinóides destas faixas etárias.

A cannabis é tida como uma droga relativamente segura pela população e é a droga ilícita mais acessível aos adolescentes e adultos jovens, o que a torna na substância ilegal mais consumida no mundo. Este consumo conduz ao uso de outras drogas ilícitas e as tentativas da sua legalização em alguns países são um dado preocupante. Estes fatos tornam urgente a adoção de medidas de prevenção desta prática e da dependência nestas faixas etárias, especialmente vulneráveis, principalmente nos indivíduos de alta suscetibilidade individual. Há evidências de que o tratamento da dependência passe por uma combinação de estímulo motivacional, terapia comportamental cognitiva, plano de contingência e terapia familiar.⁽⁴⁾

5. Agradecimentos

À Doutora Celeste Silveira, pela orientação e disponibilidade demonstrada ao longo da realização desta monografia.

À minha mãe e ao meu irmão, cujo encorajamento me permitiu alcançar e concluir mais esta etapa da minha existência.

Ao meu marido, Fabien Costa, pelo suporte e compreensão demonstrados ao longo desta fase.

6. Bibliografia

- 1- Bossong MG, Niesink RJ. Adolescent brain maturation, the endogenous cannabinoid system and the neurobiology of cannabis-induced schizophrenia. *Prog Neurobiol.* 2010;92(3):370-85.
- 2- Koethe D, Hoyer C, Leweke FM. The endocannabinoid system as a target for modelling psychosis. *Psychopharmacology.* 2009;206(4):551-61.
- 3- Sewell RA, Skosnik PD, Garcia-Sosa I, Ranganathan M, D'Souza DC. Behavioral, cognitive and psychophysiological effects of cannabinoids: relevance to psychosis and schizophrenia. *Rev Bras Psiquiatr.* 2010;32 Suppl 1:S15-30.
- 4- Hoch E, Bonnetn U, Thomasius R, Ganzer F, Havemann-Reinecke U, Preuss UW. Risks associated with the non-medicinal use of cannabis. *Dtsch Arztebl Int.* 2015;112(16):271-8.
- 5- United Nations Office on Drugs and Crime. World Drug Report United Nations Publication 2016. Available from: https://www.unodc.org/doc/wdr2016/WORLD_DRUG_REPORT_2016_web.pdf
- 6- Pardini D, White HR, Xiong S, Bechtold J, Chung T, Loeber R, Hipwell A. Unfazed or Dazed and Confused: Does Early Adolescent Marijuana Use Cause Sustained Impairments in Attention and Academic Functioning? *J Abnorm Child Psychol.* 2015;43(7):1203-17.
- 7- van Wel JH, Kuypers KP, Theunissen EL, Toennes SW, Spronk DB, Verkes RJ et al. Single doses of THC and cocaine decrease proficiency of impulse control in heavy cannabis users. *Br J Pharmacol.* 2013;170(7):1410-20.
- 8- Verrico CD, Liu S, Bitler EJ, Gu H, Sampson AR, Bradberry CW et al. Delay- and dose-dependent effects of Δ^9 -tetrahydrocannabinol administration on spatial and object working memory tasks in adolescent rhesus monkeys. *Neuropsychopharmacology.* 2012;37(6):1357-66.
- 9- Lev-Ran S, Segev A, Braw Y, Levkovitz Y. Neurocognitive functions of heavy cannabis using schizophrenia patients. *Eur Psychiatry.* 2012;27(5):365-8.
- 10- Fontes MA, Bolla KI, Cunha PJ, Almeida PP, Jungerman F, Laranjeira RR. Cannabis use before age 15 and subsequent executive functioning. *Br J Psychiatry.* 2011;198(6):442-7.

- 11- Hanson KL, Winward JL, Schweinsburg AD, Medina KL, Brown SA, Tapert SF. Longitudinal study of cognition among adolescent marijuana users over three weeks of abstinence. *Addict Behav.* 2010;35(11):970-6.
- 12- Böcker KB, Gerritsen J, Hunault CC, Kruidenier M, Mensinga TT, Kenemans JL. Cannabis with high δ 9-THC contents affects perception and visual selective attention acutely: an event-related potential study. *Pharmacol Biochem Behav.* 2010;96(1):67-74.
- 13- McHale S, Hunt N. Executive function deficits in short-term abstinent cannabis users. *Hum Psychopharmacol.* 2008;23(5):409-15.
- 14- Harvey MA, Sellman JD, Porter RJ, Frampton CM. The relationship between non-acute adolescent cannabis use and cognition. *Drug Alcohol Rev.* 2007;26(3):309-19.
- 15- D'Souza DC, Sewell RA, Ranganathan M. Cannabis and psychosis/schizophrenia: human studies. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2009;259(7):413-31.
- 16- Estrada G, Fatjo-Vilas M, Munoz MJ, Pulido G, Minano MJ, Toledo E, et al. Cannabis use and age at onset of psychosis: further evidence of interaction with COMT Val158Met polymorphism. *Acta Psychiatr Scand.* 2011;123(6):485-92.
- 17- Casadio P, Fernandes C, Murray RM, Di Forti M. Cannabis use in young people: The risk for schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev.* 2011;35(8):1779-87.
- 18- Fernandez-Espejo E, Viveros MP, Nunez L, Ellenbroek BA, Rodriguez de Fonseca F. Role of cannabis and endocannabinoids in the genesis of schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl).* 2009;206(4):531-49.
- 19- Desfossés J, Stip E, Bentaleb LA, Potvin S. Endocannabinoids and schizophrenia. *Pharmaceuticals.* 2010;3(10):3101-26.
- 20- Malone DT, Hill MN, Rubino T. Adolescent cannabis use and psychosis: epidemiology and neurodevelopmental models. *Br J Pharmacol.* 2010;160(3):511-22.
- 21- Schmits E, Mathys C, Quertemont E. A longitudinal study of cannabis use initiation among high school students: Effects of social anxiety, expectancies, peers and alcohol. *J Adolesc.* 2015;41:43-52.
- 22- Buckner JD, Zvolensky MJ. Cannabis and related impairment: the unique roles of cannabis use to cope with social anxiety and social avoidance. *Am J Addict.* 2014;23(6):598-603.

- 23- Carlini EA. Plants and the central nervous system. *Pharmacol Biochem Behav.* 2003;75(3):501-12.
- 24- Trezza V, Campolongo P, Manduca A, Morena M, Palmery M, Vanderschuren LJ et al. Altering endocannabinoid neurotransmission at critical developmental ages: impact on rodent emotionality and cognitive performance. *Front Behav Neurosci.* 2012;6:2.
- 25- Solowij N, Pesa N. Cognitive abnormalities and cannabis use. *Rev Bras Psiquiatr.* 2010;32Suppl 1:S31-40.
- 26- Cohen M, Solowij N, Carr V. Cannabis, cannabinoids and schizophrenia: integration of the evidence. *Aust N Z J Psychiatry.* 2008;42(5):357-68.
- 27- Galve-Roperh I, Aguado T, Palazuelos J, Guzman M. The endocannabinoid system and neurogenesis in health and disease. *Neuroscientist.* 2007;13(2):109-14.
- 28- Lubman DI, Cheetham A, Yücel M. Cannabis and adolescent brain development. *Pharmacol Ther.* 2015;148:1-16.
- 29- Dervaux A, Krebs MO, Laqueille X. Cannabis-induced cognitive and psychiatric disorders. *Bull Acad Natl Med.* 2014;198(3):559-74.
- 30- Desfossés J, Stip E, Bentaleb LA, Potvin S. Endocannabinoids and schizophrenia. *Pharmaceuticals.* 2010;3(10):3101-26.
- 31- Solowij N, Michie PT. Cannabis and cognitive dysfunction: parallels with endophenotypes of schizophrenia? *J Psychiatry Neurosci.* 2007;32(1):30-52.
- 32- Ranganathan M, D'Souza DC. The acute effects of cannabinoids on memory in humans: a review. *Psychopharmacology (Berl).* 2006;188(4):425-44.
- 33- Fride E, Gobshtis N. Endocannabinoids and their receptors: Physiology, pathology and pharmacology. *Immun, Endoc & Metab Agents in Med Chem.* 2007;7(2):157-73.
- 34- Ho BC, Wassink TH, Ziebell S, Andreasen NC. Cannabinoid receptor 1 gene polymorphisms and marijuana misuse interactions on white matter and cognitive deficits in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2011;128(1-3):66-75.
- 35- Caballero A, Tseng KY. Association of Cannabis Use during Adolescence, Prefrontal CB1 Receptor Signaling, and Schizophrenia. *Front Pharmacol.* 2012;3:101.
- 36- Jager G, Block RI, Luijten M, Ramsey NF. Cannabis use and memory brain function in adolescent boys: a cross-sectional multicenter functional magnetic

- resonance imaging study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010;49(6):561-72, 572.e1-3.
- 37- Muller-Vahl KR, Emrich HM. Cannabis and schizophrenia: towards a cannabinoid hypothesis of schizophrenia. *Expert Rev Neurother*. 2008;8(7):1037-48.
- 38- Dragt S, Nieman DH, Becker HE, van de Fliert R, Dingemans PM, de Haan L, et al. Age of onset of cannabis use is associated with age of onset of high-risk symptoms for psychosis. *Can J Psychiatry*. 2010;55(3):165-71.
- 39- Meijer JH, Dekker N, Koeter MW, Quee PJ, van Beveren NJ, Meijer CJ et al. Cannabis and cognitive performance in psychosis: a cross-sectional study in patients with non-affective psychotic illness and their unaffected siblings. *Psychol Med*. 2012;42(4):705-16.
- 40- Ames SL, Grenard JL, Stacy AW, Xiao L, He Q, Wong SW et al. Functional imaging of implicit marijuana associations during performance on an Implicit Association Test (IAT). *Behav Brain Res*. 2013;256:494-502.
- 41- DeLisi LE. The effect of cannabis on the brain: can it cause brain anomalies that lead to increased risk for schizophrenia? *Curr Opin Psychiatry*. 2008;21(2):140-50.
- 42- Davis J, Eyre H, Jacka FN, Dodd S, Dean O, McEwen S, Debnath M et al. A review of vulnerability and risks for schizophrenia: Beyond the two hit hypothesis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016;65:185-94.
- 43- Wagner D, Becker B, Gouzoulis-Mayfrank E, Daumann J. Interactions between specific parameters of cannabis use and verbal memory. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010;34(6):871-6.
- 44- Hanna RC, Perez JM, Ghose S. Cannabis and development of dual diagnoses: A literature review. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2016;9:1-14.
- 45- Spronk DB, van der Schaaf ME, Cools R, De Bruijn ER, Franke B, Van Wel JH et al. Acute effects of cocaine and cannabis on reversal learning as a function of COMT and DRD2 genotype. *Psychopharmacology (Berl)*. 2016;233(2):199-211.
- 46- Jager G, Ramsey NF. Long-term consequences of adolescent cannabis exposure on the development of cognition, brain structure and function: an overview of animal and human research. *Curr Drug Abuse Rev*. 2008;1(2):114-23.
- 47- Gandolphe MC, Nandrino JL. Overgeneralization of autobiographical memory strategies in cannabis users and multiple psychoactive substance consumers. *Encephale*. 2011;37(2):144-52.

- 48- Dougherty DM, Mathias CW, Dawes MA, Furr RM, Charles NE, Liguori A, Shannon EE et al. Impulsivity, attention, memory, and decision-making among adolescent marijuana users. *Psychopharmacology (Berl)*. 2013;226(2):307-19.
- 49- Anderson BM, Rizzo M, Block RI, Pearlson GD, O'Leary DS. Sex, drugs, and cognition: effects of marijuana. *J Psychoactive Drugs*. 2010;42(4):413-24.
- 50- Coullaut-Valera R, Arbaiza-Diaz Del Río I, de Arrúe-Ruiloba R, Coullaut-Valera J, Bajo-Bretón R. Cognitive deterioration associated with the use of different psychoactive substances. *Actas Esp Psiquiatr*. 2011;39(3):168-73.
- 51- Kuepper R, Morrison PD, van Os J, Murray RM, Kenis G, Henquet C. Does dopamine mediate the psychosis-inducing effects of cannabis? A review and integration of findings across disciplines. *Schizophr Res*. 2010;121(1-3):107-17.
- 52- Desrosiers NA, Ramaekers JG, Chauchard E, Gorelick DA, Huestis MA. Smoked cannabis' psychomotor and neurocognitive effects in occasional and frequent smokers. *J Anal Toxicol*. 2015;39(4):251-61.
- 53- Lisdahl KM, Wright NE, Kirchner-Medina C, Maple KE, Shollenbarger S. Considering Cannabis: The Effects of Regular Cannabis Use on Neurocognition in Adolescents and Young Adults. *Curr Addict Rep*. 2014;1(2):144-156.
- 54- Huestegge L, Kunert HJ, Radach R. Long-term effects of cannabis on eye movement control in reading. *Psychopharmacology (Berl)*. 2010;209(1):77-84.
- 55- Rubino T, Parolaro D. The Impact of Exposure to Cannabinoids in Adolescence: Insights From Animal Models. *Biol Psychiatry*. 2016;79(7):578-85.
- 56- Crane NA, Schuster RM, Mermelstein RJ, Gonzalez R. Neuropsychological sex differences associated with age of initiated use among young adult cannabis users. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2015;37(4):389-401.
- 57- Crane NA, Schuster RM, Gonzalez R. Preliminary evidence for a sex-specific relationship between amount of cannabis use and neurocognitive performance in young adult cannabis users. *J Int Neuropsychol Soc*. 2013;19(9):1009-15.
- 58- Medina KL, McQueeney T, Nagel BJ, Hanson KL, Yang TT, Tapert SF. Prefrontal cortex morphometry in abstinent adolescent marijuana users: subtle gender effects. *Addict Biol*. 2009;14(4):457-68.
- 59- Zamberletti E, Gabaglio M, Grilli M, Prini P, Catanese A, Pittaluga A et al. Long-term hippocampal glutamate synapse and astrocyte dysfunctions underlying the altered phenotype induced by adolescent THC treatment in male rats. *Pharmacol Res*. 2016;111:459-70.

- 60- Leeson VC, Harrison I, Ron MA, Barnes TR, Joyce EM. The effect of cannabis use and cognitive reserve on age at onset and psychosis outcomes in first-episode schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2012;38(4):873-80.
- 61- Hanna RC, Shalvoy A, Cullum CM, Ivleva EI, Keshavan M, Pearlson G et al. Cognitive Function in Individuals With Psychosis: Moderation by Adolescent Cannabis Use. *Schizophr Bull.* 2016;42(6):1496-1503.
- 62- Ringen PA, Melle I, Berg AO, Agartz I, Spigset O, Simonsen C et al. Cannabis use and premorbid functioning as predictors of poorer neurocognition in schizophrenia spectrum disorder. *Schizophr Res.* 2013;143(1):84-9.
- 63- Rodríguez-Sánchez JM, Ayesa-Arriola R, Mata I, Moreno-Calle T, Perez-Iglesias R, González-Blanch C et al. Cannabis use and cognitive functioning in first-episode schizophrenia patients. *Schizophr Res.* 2010;124(1-3):142-51.
- 64- Ferraro L, Russo M, O'Connor J, Wiffen BD, Falcone MA, Sideli L et al. Cannabis users have higher premorbid IQ than other patients with first onset psychosis. *Schizophr Res.* 2013;150(1):129-35.
- 65- Yücel M, Bora E, Lubman DI, Solowij N, Brewer WJ, Cotton SM et al. The impact of cannabis use on cognitive functioning in patients with schizophrenia: a meta-analysis of existing findings and new data in a first-episode sample. *Schizophr Bull.* 2012;38(2):316-30.
- 66- Coulston CM, Perdices M, Tennant CC. The neuropsychological correlates of cannabis use in schizophrenia: lifetime abuse/dependence, frequency of use and recency of use. *Schizophr Res.* 2007;96(1-3):169-84.
- 67- Cunha PJ, Rosa PG, Ayres Ade M, Duran FL, Santos LC, Scazufca M et al. Cannabis use, cognition and brain structure in first-episode psychosis. *Schizophr Res.* 2013;147(2-3):209-15.
- 68- Homayoun H, Moghaddam B. NMDA receptor hypofunction produces opposite effects on prefrontal cortex Interneurons and pyramidal neurons. *J Neurosci.* 2007;27(43):11496-500.
- 69- Morgan CJ, Freeman TP, Powell J, Curran HV. AKT1 genotype moderates the acute psychotomimetic effects of naturalistically smoked cannabis in young cannabis smokers. *Transl Psychiatry.* 2016;6(2):e738.
- 70- Henquet C, Di Forti M, Morrison P, Kuepper R, Murray RM. Gene-Environment Interplay Between Cannabis and Psychosis. *Schizophr Bull.* 2008;34(6):1111-21.

- 71-Caspi A, Moffitt TE, Cannon M, McClay J, Murray R, Harrington H, et al. Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: Longitudinal evidence of a gene X environment interaction. *Biol Psychiatry*. 2005;57(10):1117-27.
- 72-Lachman HM, Papolos DF, Saito T, Yu YM, Szumlanski CL, Weinshilboum RM. Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: Description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics*. 1996;6(3):243-50.
- 73-Verdejo-García A, Fagundo AB, Cuenca A, Rodríguez J, Cuyás E, Langohr K et al. COMT val158met and 5-HTTLPR genetic polymorphisms moderate executive control in cannabis users. *Neuropsychopharmacology*. 2013;38(8):1598-606.
- 74-Ozaki M, Sasner M, Yano R, Lu HS, Buonanno A. Neuregulin-beta induces expression of an NMDA-receptor subunit. *Nature*. 1997;390(6661):691-4.
- 75-van Winkel R, van Beveren NJ, Simons C. AKT1 moderation of cannabis-induced cognitive alterations in psychotic disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2011;36(12):2529-37.
- 76-James A, James C, Thwaites T. The brain effects of cannabis in healthy adolescents and in adolescents with schizophrenia: a systematic review. *Psychiatry Res*. 2013;214(3):181-9.
- 77-Price JS, McQueeney T, Shollenbarger S, Browning EL, Wieser J, Lisdahl KM. Effects of marijuana use on prefrontal and parietal volumes and cognition in emerging adults. *Psychopharmacology (Berl)*. 2015;232(16):2939-50.
- 78-Epstein KA, Cullen KR, Mueller BA, Robinson P, Lee S, Kumra S. White matter abnormalities and cognitive impairment in early-onset schizophrenia-spectrum disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2014;53(3):362-72.
- 79-Shollenbarger SG, Price J, Wieser J, Lisdahl K. Impact of cannabis use on prefrontal and parietal cortex gyrification and surface area in adolescents and emerging adults. *Dev Cogn Neurosci*. 2015;16:46-53.
- 80-Ashtari M, Avants B, Cyckowski L, Cervellione KL, Roofeh D, Cook P et al. Medial temporal structures and memory functions in adolescents with heavy cannabis use. *J Psychiatr Res*. 2011;45(8):1055-66.
- 81-Arnone D, Barrick TR, Chengappa S, Mackay CE, Clark CA, Abou-Saleh MT. Corpus callosum damage in heavy marijuana use: preliminary evidence from

- diffusion tensor tractography and tract-based spatial statistics. *Neuroimage*. 2008;41(3):1067-74.
- 82- Clark DB, Chung T, Thatcher DL, Pajtek S, Long EC. Psychological dysregulation, white matter disorganization and substance use disorders in adolescence. *Addiction*. 2012;107(1):206-14.
- 83- Cousijn J, Wiers RW, Ridderinkhof KR, van den Brink W, Veltman DJ, Goudriaan AE. Grey matter alterations associated with cannabis use: results of a VBM study in heavy cannabis users and healthy controls. *Neuroimage*. 2012;59(4):3845-51.
- 84- Batalla A, Bhattacharyya S, Yücel M, Fusar-Poli P, Crippa JA, Nogué S et al. Structural and functional imaging studies in chronic cannabis users: a systematic review of adolescent and adult findings. *PLoS One*. 2013;8(2):e55821.
- 85- Pujol J, Blanco-Hinojo L, Batalla A, López-Solà M, Harrison BJ, Soriano-Mas C et al. Functional connectivity alterations in brain networks relevant to self-awareness in chronic cannabis users. *J Psychiatr Res*. 2014;51:68-78.
- 86- Carey SE, Nestor L, Jones J, Garavan H, Hester R. Impaired learning from errors in cannabis users: Dorsal anterior cingulate cortex and hippocampus hypoactivity. *Drug Alcohol Depend*. 2015;155:175-82.
- 87- Herzig DA, Sullivan S, Lewis G, Corcoran R, Drake R, Evans J, Nutt D et al. Hemispheric language asymmetry in first episode psychosis and schizotypy: the role of cannabis consumption and cognitive disorganization. *Schizophr Bull*. 2015;41(Suppl 2):S455–S464.
- 88- Orr C, Morioka R, Behan B, Datwani S, Doucet M, Ivanovic J et al. Altered resting-state connectivity in adolescent cannabis users. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2013;39(6):372-81.
- 89- Fisk JE, Montgomery C. Real-world memory and executive processes in cannabis users and non-users. *J Psychopharmacol*. 2008;22(7):727-36.
- 90- van Hell HH, Bossong MG, Jager G, Kristo G, van Osch MJ, Zelaya F et al. Evidence for involvement of the insula in the psychotropic effects of THC in humans: a double-blind, randomized pharmacological MRI study. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2011;14(10):1377-88.
- 91- Jacobus J, Goldenberg D, Wierenga CE, Tolentino NJ, Liu TT, Tapert SF. Altered cerebral blood flow and neurocognitive correlates in adolescent cannabis users. *Psychopharmacology (Berl)*. 2012;222(4):675-84.

- 92- Sevy S, Robinson DG, Napolitano B, Patel RC, Gunduz-Bruce H, Miller R, et al. Are cannabis use disorders associated with an earlier age at onset of psychosis? A study in first episode schizophrenia. *Schizophr Res.* 2010;120(1-3):101-7.
- 93- McGrath J, Welham J, Scott J, Varghese D, Degenhardt L, Hayatbakhsh MR, et al. Association between cannabis use and psychosis-related outcomes using sibling pair analysis in a cohort of young adults. *Arch Gen Psychiatry.* 2010;67(5):440-7.
- 94- Realini N, Rubino T, Parolaro D. Neurobiological alterations at adult age triggered by adolescent exposure to cannabinoids. *Pharmacol Res.* 2009;60(2):132-8.
- 95- Dragt S, Nieman DH, Schultze-Lutter F, van der Meer F, Becker H, de Haan L, et al. Cannabis use and age at onset of symptoms in subjects at clinical high risk for psychosis. *Acta Psychiatr Scand.* 2012;125(1):45-53.

7. Anexos

Revista Portuguesa de Psiquiatria e Saúde Mental

“Instruções para autores

Preparação dos artigos

Todos os artigos submetidos para publicação devem ser totalmente inéditos e não devem ter sido previamente difundidos noutra publicação (exceto sobre a forma de tese académica). Os artigos devem ser submetidos em inglês (excecionalmente, em português).

Após a aceitação do artigo para publicação será feita uma revisão linguística do texto em inglês de modo a garantir um nível elevado de qualidade linguística. Esta revisão será executada pelos serviços editoriais da revista. Caso o nível linguístico obrigue a uma revisão profunda do texto poderá ser cobrado um valor fixo por artigo, independentemente do número de palavras, de 250 euros. Haverá uma redução deste valor para 125 euros no caso do 1º autor do artigo ser aluno do ensino pré-graduado, mestrado, doutoramento, ou interno de psiquiatria. A direção da revista, excecionalmente, poderá dispensar este pagamento no caso de o artigo ter uma qualidade científica que se destaque. Os autores terão a possibilidade de rever e aprovar a revisão do artigo.

Condições para submissão

Como parte do processo de submissão, os autores são obrigados a verificar a conformidade da submissão em relação a todos os itens listados a seguir. As submissões que não estiverem de acordo com as normas serão devolvidas aos autores.

Categorias de artigos

Podem ser submetidos à Revista Portuguesa de Psiquiatria e Saúde Mental os seguintes tipos de trabalhos: artigos originais; artigos de revisão; cartas ao editor.

Artigos originais e artigos de revisão

Os artigos originais (salvo exceções) não devem exceder as 5000 palavras (não se consideram o texto das tabelas nem das figuras, nem tão-pouco as referências bibliográficas). Cada artigo deve seguir o seguinte esquema, precedido de um algarismo árabe: 1. Introdução; 2. Metodologia; 3. Resultados; 4. Discussão; 5. Conclusão.

Cartas ao editor

Os casos clínicos e as notas clínicas que sejam considerados de interesse especial serão publicados como cartas ao editor. Não devem exceder as 1250 palavras e podem incluir uma tabela ou uma figura e um máximo de 10 referências.

Organização do artigo

O artigo deve ser submetido em formato Word com letra Times New Roman e tamanho 12, e com um espaçamento entre linhas de 1,5.

Informação da página de título do artigo (folha de rosto)

A página de título do artigo (folha de rosto) deve apresentar o título do artigo em português e inglês, o nome e o apelido dos seus autores e as respectivas afiliações. O primeiro autor (ou o autor responsável pela correspondência) deve indicar um endereço postal, um endereço eletrónico (e-mail) e um contato telefónico. A revista segue os critérios de autoria do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). Todos os que são designados como «autores» devem ter participado significativamente no trabalho, de modo a assumirem responsabilidades públicas sobre o conteúdo e o crédito do artigo.

Resumo (abstract)

O resumo (abstract) deve surgir logo a seguir à página de título (folha de rosto). Deve ser escrito em português e em inglês e ter um máximo de 250 palavras. Deve, além disso, descrever o objetivo do trabalho, os resultados principais e as conclusões. No caso de ser um trabalho original, o resumo deve incluir ainda uma introdução, a metodologia, os resultados e as conclusões, expondo de forma breve e concisa o conteúdo dos mesmos.

Palavras-chave

Devem ser indicadas, em português e em inglês, até um máximo de oito palavras-chave, as quais devem surgir separadas por ponto e vírgula.

Conflitos de interesse

Todos os autores devem declarar quaisquer conflitos de interesse atuais ou potenciais – incluindo conflitos financeiros ou de relacionamento com outras pessoas ou organizações – ocorridos nos três anos anteriores à submissão do trabalho e que possam influenciar ou ser

percebidos como potenciais fatores de influência do mesmo. Se não houver conflitos de interesse, os autores devem declarar explicitamente a sua inexistência.

Bibliografia

A bibliografia deve fundamentar e possibilitar a compreensão dos conteúdos do texto. As referências bibliográficas no texto devem ser assinaladas com numeração árabe e consecutiva, por ordem de aparecimento e em conformidade com as normas de Vancouver. Cada referência bibliográfica deve apresentar: os seis primeiros autores, seguidos de et al. (caso existam mais autores); o título do artigo, o nome abreviado da revista, o ano, o volume, o número (entre parêntesis) e as páginas correspondentes. Exemplos:

Artigo: Andreasen NC, Nopoulos P, Magnotta V et al. Progressive brain change in schizophrenia: a prospective longitudinal study of first-episode schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2011; 70:672–679.

Livro: Giordano PC. *Legacies of Crime: A Follow-Up of the Children of Highly Delinquent Girls and Boys*. New York, Cambridge University Press, 2010.

Capítulo de livro: Skodol AE, Bender DS, Oldham JM: An alternative model for personality disorders: DSM-5 section III and beyond, in *The American Psychiatric Publishing Textbook of Personality Disorders*, 2nd ed. Edited by Oldham JM, Skodol AE, Bender DS. Washington, DC, American Psychiatric Publishing, 2014, pp 511–544

Abreviaturas

As abreviaturas devem ser definidas após a indicação, na primeira ocorrência e por extenso, daquilo que referem.

Processo editorial

Após receção do trabalho, será enviada uma notificação ao autor principal, enviando-se de imediato o trabalho para avaliação prévia pelo editor. Após a primeira avaliação o artigo pode ser recusado ou aceite para iniciar o processo de revisão. Caso obedeça aos critérios de qualidade da revista, o artigo é enviado para revisão de acordo com um sistema «duplo cego» de revisão por pares (double blind peer review). O processo de seleção dos trabalhos é baseado nas suas originalidade, relevância e qualidade metodológica.

O editor comunicará posteriormente ao autor, via e-mail, a sua aceitação provisória ou a sua não-aceitação, além de eventuais sugestões, comentários e alterações.

Após a conclusão do processo de aceitação de um artigo, o autor receberá um exemplar provisório para efetuar eventuais correções finais. Estas correções devem ser devolvidas ao editorial num prazo máximo de três dias após a sua receção.

Direitos de autor

No caso de o artigo ser aceite para publicação, os autores devem enviar uma declaração assinada de transferência de direitos de autor (Copyright Transfer Agreement) para a Revista Portuguesa de Psiquiatria e Saúde Mental, disponibilizada no site.

Todos os trabalhos aceites tornam-se propriedade permanente da Revista Portuguesa de Psiquiatria e Saúde Mental. Consequentemente, não poderão ser reproduzidos, distribuídos, traduzidos ou comunicados, total ou parcialmente, sem autorização prévia da Sociedade Portuguesa de Psiquiatria e Saúde Mental.

Declarações de autoria, direitos de autor, divulgação, agradecimentos, conformidade com os padrões de ética e consentimento informado (Anexo)

Política de privacidade

A Revista Portuguesa de Psiquiatria e Saúde Mental detém o direito exclusivo de publicar, distribuir, ceder, vender ou licenciar em suporte físico, electrónico, por meio de radiodifusão ou em outros suportes que venham a existir todos os conteúdos publicados. É proibida a reprodução, mesmo parcial, de artigos e ilustrações sem prévia autorização da Revista Portuguesa de Psiquiatria e Saúde Mental. Exceptua-se a citação ou transcrição de pequenos excertos, desde que se faça menção da fonte.

Os nomes e endereços fornecidos nesta revista serão usados exclusivamente para os serviços prestados por esta publicação, não sendo disponibilizados para outras finalidades ou a terceiros.”